

RINGKASAN

Meloksikam (MLX) merupakan Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs, yang menghambat COX-2 secara selektif, digunakan secara oral untuk mengurangi gejala rheumatoid arthritis. Namun penggunaan meloksikam per oral masih menunjukkan efek samping pada gastrointestinal, resiko kejadian trombotik arteri, kegagalan fungsi ginjal, disfungsi hati pada dosis tinggi dan pengobatan jangka panjang. Pemberian rute topikal merupakan alternatif untuk mengatasi permasalahan tersebut dan juga memberikan banyak keuntungan, termasuk menghindari iritasi gastrointestinal, toksisitas sistemik minimal, menghindari metabolisme hepatic, kadar dalam plasma stabil dan meningkatkan kepatuhan pasien.

Meloksikam diklasifikasikan sebagai obat kelas BCS II (permeabilitas tinggi dan kelarutan rendah), memiliki nilai log P 3,42 dan sulit terbasahi dengan air sehingga menyebabkan kesulitan dalam desain formulasi farmasi. Selain itu sifat penghalang kulit juga membatasi permeabilitas berbagai zat aktif farmasi, sehingga diperlukan sistem penghantaran obat yang sesuai agar menghasilkan efek terapi yang optimal. Nanostructured lipid carriers (NLC) merupakan suatu nanopartikel lipid yang dapat meningkatkan penetrasi dari bahan obat lipofil, karena memiliki sifat oklusif dan meningkatkan hidrasi kulit. Oleh karena itu meloksikam dienkapsulasi dalam sistem NLC untuk dapat meningkatkan penetrasinya dalam kulit.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perbandingan matriks lipid padat dan lipid cair terhadap karakteristik (pH, viskositas, ukuran dan distribusi ukuran partikel, zeta potensial, kristalinitas dan morfologi), efisiensi penjejakan dan pelepasan meloksikam pada sistem NLC meloksikam. Dalam penelitian ini digunakan enam formula perbandingan matriks lipid yaitu F1 (70:30); F2 (75:25); F3 (80:20); F4 (85:15); F5 (90:10); F6 (95:5).

Pada uji organoleptis sistem NLC meloksikam memiliki warna kuning pucat, konsistensi semisolid dan tekstur yang lembut. Berdasarkan hasil statistika Multivariate analysis of variance (Manova) pada nilai pH sistem NLC diperoleh nilai p value (sig) sebesar 0,001, lebih kecil dari 0,05. Hasil tersebut menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna nilai pH. Dari hasil post hoc test didapatkan hasil F5 berbeda bermakna dengan F1, F2, F3 dan F6. Tetapi nilai pH ke-enam formula masih memenuhi rentang pH sediaan topikal yaitu 4,5-6,5.

Pada hasil uji viskositas diperoleh nilai viskositas $57,87 \pm 2,64$ - $162,67 \pm 6,68$ c.Ps. F1 memiliki viskositas yang paling rendah dibandingkan formula lainnya. Berdasarkan hasil statistika Multivariate analysis of variance (Manova) pada viskositas ke-enam formula diperoleh nilai p value (sig.) 0,000, lebih kecil dibanding 0,05. Hasil tersebut menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna nilai viskositas. Dari hasil post hoc test diketahui bahwa F1 tidak berbeda bermakna dengan F2, F2 tidak berbeda bermakna dengan F1 dan F3, F4 berbeda bermakna dengan semua formula, F5 tidak berbeda bermakna dengan F6. Dari hasil tersebut dapat dibuktikan bahwa

dengan bertambahnya jumlah lipid cair yang ditambahkan dalam formula mampu menurunkan viskositas sistem NLC.

Pada hasil pengukuran partikel ke-enam formula sistem NLC diperoleh ukuran partikel < 1000 nm. Hasil pengukuran partikel sistem NLC meloksikam yaitu $431,1 \pm 20,22$ - $515,3 \pm 32,62$ nm. Berdasarkan hasil statistika Multivariate analysis of variance (Manova) pada ukuran partikel ke-enam formula diperoleh nilai p value (sig.) 0,323, lebih besar dibanding 0,05. Hasil tersebut menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna ukuran partikel. Pada hasil pengukuran polidispersity index sistem NLC meloksikam yaitu $0,115 \pm 0,079$ - $0,370 \pm 0,045$. Berdasarkan hasil statistika Multivariate analysis of variance (Manova) pada polidispersity index ke-enam formula diperoleh nilai p value (sig.) sebesar 0,001, lebih kecil dibanding 0,05. Hasil tersebut menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna. Dari hasil post hoc test diketahui bahwa F5 berbeda bermakna dengan F1, F3 dan F6; dan F6 berbeda bermakna dengan F2. Pada F1 dan F6 didapatkan nilai polidispersity index lebih besar dibanding keempat formula yang lain. Pada F2, F3, F4, dan F5 didapatkan hasil ukuran partikel yang lebih homogen dan distribusi ukuran partikel yang lebih sempit dibandingkan dengan F1 dan F6.

Hasil pengukuran zeta potensial ke-enam sistem NLC yaitu $-16,5 \pm 0,67$ - $-10,4 \pm 0,15$. Berdasarkan hasil statistika Multivariate analysis of variance (Manova) pada zeta potensial ke-enam formula diperoleh nilai p value (sig.) sebesar 0,000, lebih kecil dibanding 0,05. Hasil tersebut menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna zeta potensial. Dari hasil post hoc test diketahui bahwa terdapat perbedaan zeta potensial antara F1 dan F6 dengan F2, F3, F4 dan F5. Hasil data zeta potensial yang didapatkan hampir sama dengan hasil polidispersity index, dimana formula 1 dan formula 6 memiliki zeta potensial yang lebih kecil dibanding keempat formula yang lain sedangkan nilai polidispersity index lebih besar dibanding keempat formula yang lain.

Pada hasil pemeriksaan kristalinitas dengan difraksi sinar-x diketahui adanya perubahan sifat kristalinitas pada sistem NLC dibandingkan dengan komponen lipid dan bahan aktif. Dari hasil difraksi sinar-X diketahui adanya penurunan intensitas puncak dalam sistem NLC meloksikam. Hal tersebut menunjukkan bahwa sistem NLC berada dalam bentuk amorf. Kondisi tersebut mengindikasikan meloksikam terjebak dalam sistem NLC. Sedangkan pada hasil pemeriksaan kristalinitas dengan Differential Scanning Calorimetry (DSC) didapatkan sistem NLC memiliki titik lebur yang lebih rendah dibanding dengan bahan aktifnya, tetapi lebih tinggi dibandingkan dengan lipid padatnya. Pada formula 1 dan 6 memiliki titik lebur yang lebih tinggi dibandingkan ke-empat formula lainnya.

Pada hasil pemeriksaan morfologi partikel NLC dengan alat Scanning Electron Microscopy (SEM) perbesaran 10.000 kali, ke-enam formula menghasilkan partikel dengan permukaan yang hampir berbentuk spheris.

Pada hasil pengukuran efisiensi penjebakan dengan metode centrifuge dengan kecepatan 2500 selama 15 menit didapatkan hasil efisiensi penjebakan yaitu $74,50 \pm 1,29$ - $86,22 \pm 2,60$. Berdasarkan hasil statistika Multivariate analysis of variance (Manova) pada efisiensi penjebakan ke-enam formula diperoleh p value (sig.) lebih kecil dari 0,05. Hasil tersebut menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna efisiensi penjebakan. Berdasarkan hasil uji

post hoc test didapatkan kesimpulan ada perbedaan bermakna antara persen efisiensi pengebakan formula 1 dan formula 2 dengan formula 3, formula 4, formula 5 dan formula 6

Uji pelepasan dilakukan pada tiga formula terpilih. Pemilihan formula berdasarkan pada hasil uji karakteristik dan efisiensi pengebakan. Formula terpilih yaitu formula 2, formula 3 dan formula 4. Pengukuran jumlah meloksikam yang terlepas dari sistem NLC dilakukan dengan alat difusi franz cell dengan media dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$, kecepatan 100 rpm pada suhu $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Hasil perhitungan fluks pada formula 2, formula 3 dan formula 4 yaitu $0,332 \pm 0,028$ - $0,552 \pm 0,070$. Berdasarkan hasil analisa statistika ANOVA one way pada uji pelepasan meloksikam dalam sistem NLC, diperoleh nilai p value (sig.) sebesar 0,004, lebih kecil dibanding 0,05. Hasil tersebut menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna antara fluks pelepasan meloksikam. Dari hasil post hoc test diketahui bahwa fluks F2 berbeda bermakna dengan F3, sedangkan fluks F3 dan F4 tidak berbeda bermakna. Pada hasil uji karakteristik disimpulkan bahwa F3 memiliki karakteristik yang lebih optimal diandingkan dengan F4. Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa formula 3 memiliki karakteristik fisik, kimia dan pelepasan yang paling optimal, dan selanjutnya dilakukan uji stabilitas pada penyimpanan.

Uji stabilitas dilakukan dengan mengukur pH, viskositas, ukuran dan distribusi partikel sistem NLC meloksikam selama 40 hari penyimpanan pada formula yang memiliki karakteristik fisik, kimia dan pelepasan paling optimal. Pengukuran dilakukan pada pada hari ke-0, hari ke-4, ke-7, ke- 14 dan ke-40. Berdasarkan hasil analisa statistika Multivariate Analysis of Variance (Manova) pada nilai pH, viskositas, ukuran partikel dan polydispersity index didapatkan nilai p value (sig.) berturut-turut yaitu 0,174; 0,475; 0,151; dan 0,954. Semua nilai p value (sig.) yang didapatkan lebih besar dari 0,05. Hal tersebut menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna nilai pH, viskositas, ukuran partikel dan polydispersity index sistem NLC pada F3 selama penyimpanan. Hal tersebut menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna sistem NLC F3 selama penyimpanan. Sistem NLC memiliki distribusi ukuran yang cukup sempit. Dari semua hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa sistem NLC tidak ada perubahan yang signifikan (stabil) selama penyimpanan.

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa sistem NLC meloksikam dengan matriks lipid monostearin dan alpha tocopherol acetate perbandingan 70:30; 75:25; 80:20; 85:15; 90:10 dan 95:5 menunjukkan karakteristik pH, viskositas, zeta potensial, dan efisiensi pengebakan meloksikam yang berbeda bermakna, sedangkan pada ke-enam perbandingan tersebut menghasilkan ukuran partikel yang tidak berbeda bermakna. Pada sistem NLC meloksikam dengan matriks lipid monostearin dan alpha tocopherol acetate F2 (72:25), F3 (80:20) dan F4 (85:15) menunjukkan laju pelepasan (fluks) yang berbeda bermakna. F2 (75:25) memiliki nilai fluks yang lebih rendah dibandingkan dengan F3 (80:20). Sistem NLC meloksikam dengan matriks lipid monostearin dan alpha tocopherol acetate pada F3 (80:20) merupakan formula yang paling optimal, karena memiliki karakteristik yang memenuhi kriteria NLC dan nilai fluks yang paling besar dan sistem yang stabil selama 40 hari penyimpanan pada suhu ruang.

Pada penelitian ini telah diketahui karakteristik fisika, kimia dan laju pelepasan meloksikam dari sistem NLC. Untuk dapat mengetahui gambaran tahapan proses penembusan bahan aktif dalam kulit secara utuh perlu dilakukan uji penetrasi secara in vitro dan uji efektivitas anti inflamasi in vivo. Dengan demikian maka dapat dipastikan sistem NLC yang dihasilkan efektif dalam mengurangi gejala rheumatoid arthritis.

ABSTRACT

This aims of this study is to determine the effect of solid and liquid lipids matrix ratio the characteristics (pH, viscosity, particle size and size distribution, zeta potential, crystallinity, morphology), entrapment efficiency and release rate of NLC. Six different solid and liquid lipid matrix ratio were used, including 70:30; 75:25; 80:20; 85:15; 90:10; 95:5, respectively. Based on organoleptic test, meloxicam NLC has a pale yellow color, semisolid dosage form and smooth texture. The pH value of all formula meet the pH range of topical dosage at 4.5-6.5. Viscosity test showed the viscosity reduction of NLC system by increasing the liquid lipid concentrations. On the results of particle size test obtained that all six NLC system formula has <1000 nm particle size with a quite narrow particle size distribution. The zeta potential result of each formula, are -10.4 ± 0.15 ; -15.7 ± 0.42 ; -16.4 ± 0.29 ; -15.5 ± 0.81 ; -16.5 ± 0.67 and 11.2 ± 0.10 , respectively. X-ray diffraction results obtained the decreasing peaks intensity of meloxicam NLC system, showed that meloxicam in NLC system is amorphous. The condition indicated that meloxicam entrapped in the NLC systems. On the results of morphological examination with 10,000 times magnification of Scanning Electron Microscopy (SEM), six formulas produce particles with almost sphere-shaped surface. Entrapment efficiency done with centrifuge methods at 2500 rpm speed for 15 minutes and showed the entrapment efficiency values in 74.50 to 86.22%. Based on the results of statistical multivariate analysis of variance (Manova) on the entrapment efficiency of all six formulas obtained by p value (sig.) value which less than 0.05. The results showed that there were significant differences in entrapment efficiency. Release test performed on three selected formula, that is formula 2, formula 3 and formula 4. The amount of meloxicam that released from the NLC system was measured by Franz diffusion cell with phosphate buffer 7.4 pH media, 100 rpm at a 32° C temperature. The flux calculation result of the formula 2, Formula 3 and Formula 4 was 0.332 ± 0.028 ; 0.552 ± 0.070 ; 0.448 ± 0.034 , respectively. Based on the results of one-way ANOVA statistical analysis on meloxicam release in NLC system, obtained that the p value (sig.) was 0.004, less than 0.005. This result showed that there are significant differences between the flux release of meloxicam. Stability test was performed by measuring pH, viscosity, particle size and distribution systems NLC meloxicam after 40 days storage from the optimum formula. Measurements were taken at 0, 4, 7, 14 and 40 days. Based on the results of statistical analysis Multivariate Analysis of Variance (Manova) on the pH value, viscosity, particle size and polydispersity index values obtained the p value (sig.), which is greater than 0.05. It showed that there was not significant differences in pH value, viscosity, particle size and polydispersity index of formula 3 NLC system during storage. NLC system has a fairly narrow size distribution. From these results it can be concluded that the NLC system has no significant changes (stable) during storage.

Keyword : NLC, meloxicam, monostearin, physic and chemical characteristics, entrapment efficiency, release rate.